

Info!

Die im Vortrag gezeigten Laborbefunde dienen der Verdeutlichung der fachlichen Inhalte.

Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass entsprechende Laboranalysen auch von anderen Labors durchgeführt werden und dass die Indikationsstellung für Labordiagnostik ausschließlich durch den Behandler oder das Krankenhaus erfolgt.

Pathomechanismen der Metall- und Kunststoffallergie

Dr. med. Volker von Baehr

IMD Berlin MVZ

Mögliche Wirkung von Metallen und Kunststoffen

Immunologische Effekte

allergisch

Typ IV-Allergien

Metallionen
Acrylatmonomere

Typ I-Allergien

Acrylate

Dosisabhängigkeit: gering
Individualität: hoch

nicht allergisch

Partikel-induzierte Entzündung

Titanunverträglichkeit
Granulombildung auf Al_2O_3

Dosisabhängigkeit: hoch
Individualität: gering

Toxische Effekte

Zytotoxizität

einige Metallionen
Acrylatmonomere

Endokrine Wirkung

einige Acrylate, BPA

Allergie - Definition

griech.: allos = fremd; ergon = Reaktion

Allergie: Überreaktion des Immunsystems (Hyperempfindlichkeitsreaktion)

= Immunabwehr gegen nicht-infektiöse (infektiologisch ungefährliche) Substanzen

Typ I - Sofort-Reaktion (anaphylaktisch) → **IgE** vermittelt,
pseudoallergisch

Typ II - Antikörper-abhängig (IgG)

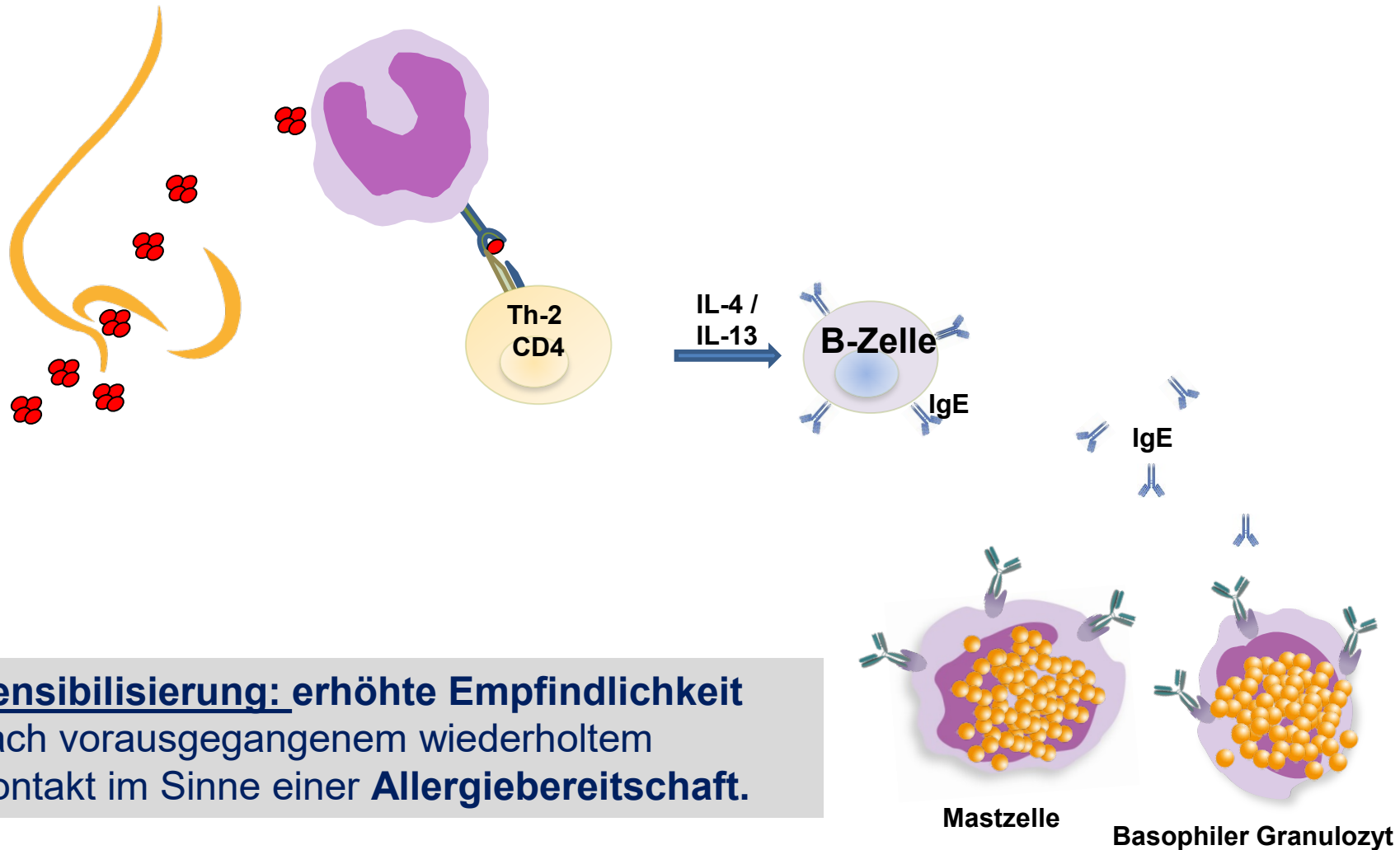
Typ III - Immunkomplexe

Typ IV - Spättyp → **T-Zell**-vermittelt

Typ I - Allergie

Die Typ I-Allergie wird durch spezifische IgE-Antikörper vermittelt!

1. Sensibilisierungsphase



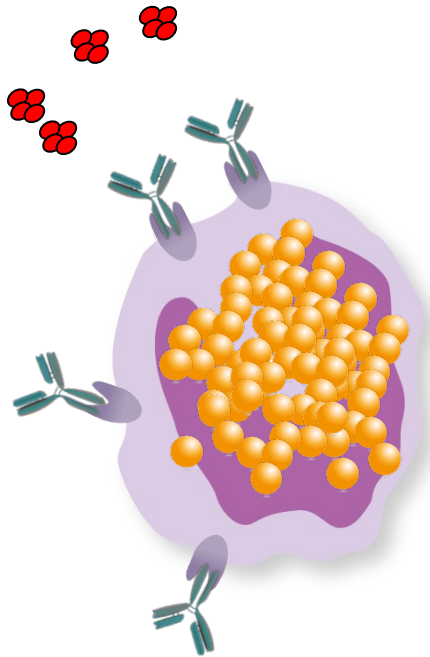
Sensibilisierung: erhöhte Empfindlichkeit nach vorausgegangenem wiederholtem Kontakt im Sinne einer **Allergiebereitschaft.**

Typ I - Allergie

Die Typ I-Allergie wird durch spezifische IgE-Antikörper vermittelt!

2. Reaktionsphase (wiederholter Kontakt)

Allergen



Mastzelle / Basophiler Granulozyt

Ausschüttung von:

- **Histamin**
- **Leukotrienen**
- Tryptase
- Entzündungsmediatoren...

Frühphase:

Gefäßdilatation
Bronchokonstriktion

Spätphase:

Vielfache
Entzündungssymptome

Allergie - Definition

griech.: allos = fremd; ergon = Reaktion

Allergie: Überreaktion des Immunsystems (Hyperempfindlichkeitsreaktion)

= Immunabwehr gegen nicht-infektiöse (theoretisch ungefährliche) Substanzen

Typ I - Sofort-Reaktion (anaphylaktisch) → **IgE** vermittelt,
pseudoallergisch

Typ II - Antikörper-abhängig (IgG)

Typ III - Immunkomplexe

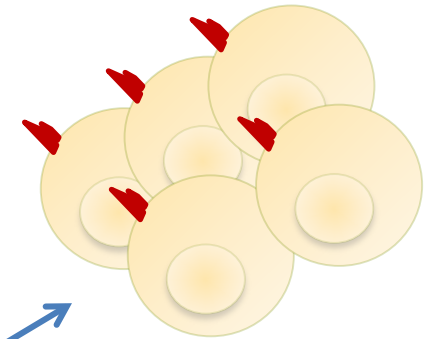
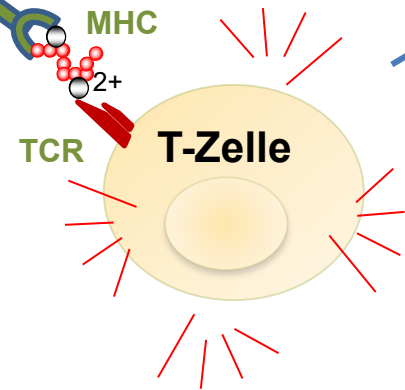
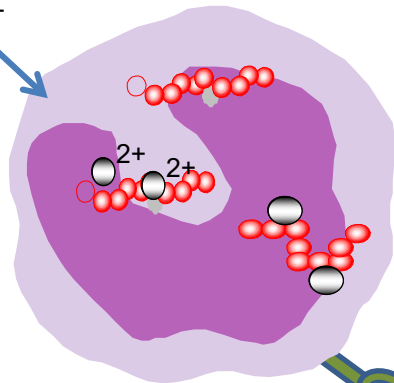
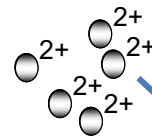
Typ IV - Spättyp → **T-Zell**-vermittelt

Typ IV-Allergie

Metalle sind Haptene (Halbantigene)!



Metall-Ionen

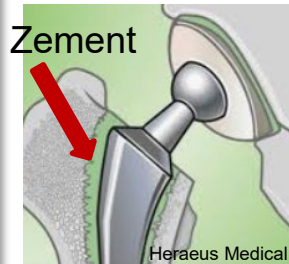


Zellproliferation
IFN- γ
IL2

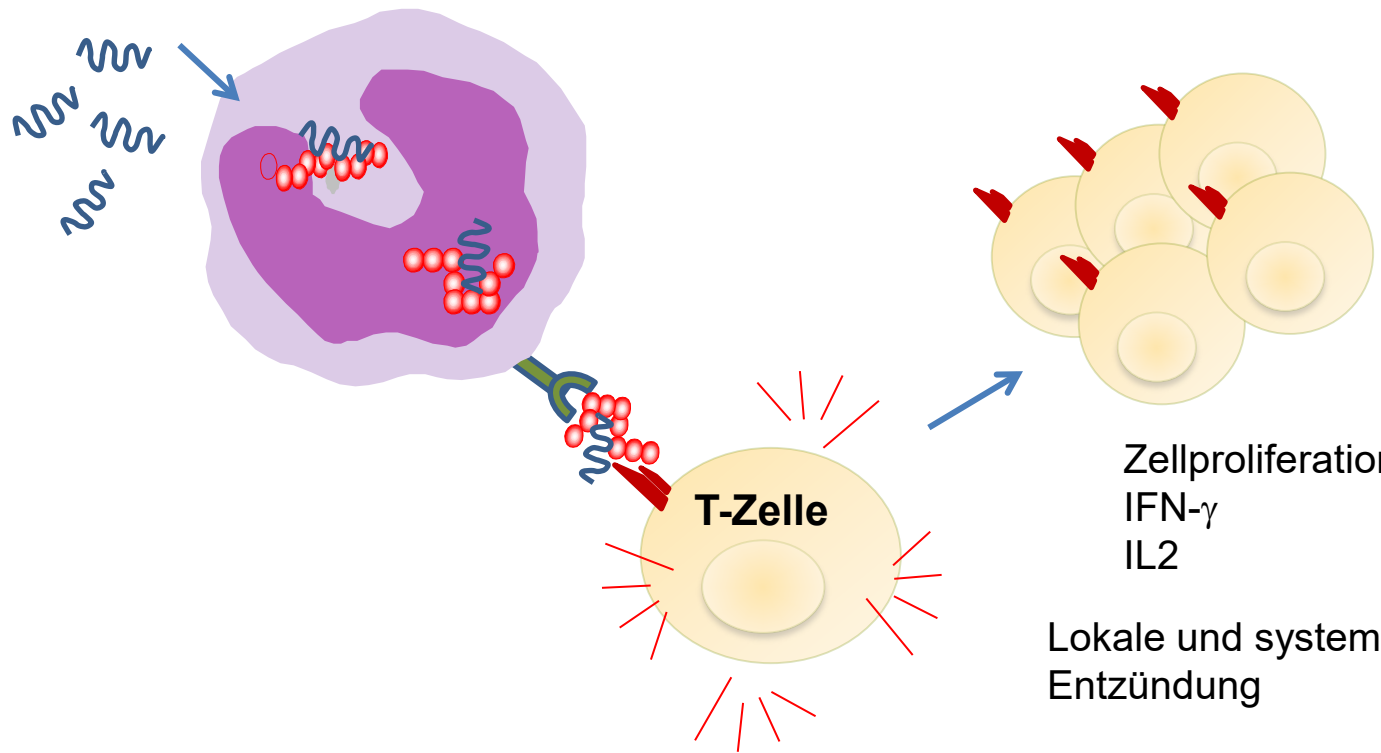
Lokale und systemische
Entzündung

Typ IV-Allergie

Acrylate sind Haptene (Halbantigene)!



Acrylatmonomere



Klinische Manifestation

Typ I-Allergie

Typ IV-Allergie

Sekunden bis Minuten

24 – 72 Stunden

Lokalreaktion:



Quaddel
Urtikarielle Erhebung
„Haut ist glatt“



Ekzem
Lymphozytäre Infiltration
„Haut ist rauh“

Klinische Manifestation

Typ I-Allergie

Typ IV-Allergie

Sekunden bis Minuten

24 – 72 Stunden

Systemreaktionen:

Atopie (Nase, Augen)
Asthma

Anaphylaxie

Flush, Urtikaria, Exantheme
Pruritus, Angioödem

Gastrointestinale Krämpfe, Diarrhö

Migräne, Tremor, Schlafstörung

Histaminanstieg im Blut
→ Fatigue

hämatogenes Kontaktekzem

TH1-dominante systemische
Entzündung (IFN γ → IP10)

→ Infekt-ähnliche Symptome
→ Aktivierung lokaler
Entzündungsherde (Arthralgie,
Myalgie)

Beispiel Typ IV-Allergie - Metalle

Allergie auf Nickel-haltige kieferorthopädische (Titan)drähte



Entzündung an der Kontaktstelle
„Kontaktallergie“



Entzündung im perioralen Bereich
„periorale Cheileitis“



Entzündung an entfernten Prädilektionsstellen
„hämatogenes Kontaktekzem“
(aber nicht auf die Haut beschränkt)

Klinische Manifestation

Typ I-Allergie

Typ IV-Allergie

Sekunden bis Minuten

24 – 72 Stunden

Systemreaktionen:

Atopie (Nase, Augen)
Asthma

Anaphylaxie

Flush, Urtikaria, Exantheme
Pruritus, Angioödem

Gastrointestinale Krämpfe, Diarrhö

Migräne, Tremor, Schlafstörung

Histaminanstieg im Blut
→ Fatigue

hämatogenes Kontaktekzem

TH1-dominante systemische
Entzündung (IFN γ → IP10)

→ Infekt-ähnliche Symptome
→ Aktivierung lokaler
Entzündungsherde (Arthralgie,
Myalgie)

Clinical reactions to systemic provocation with gold sodium thiomalate in patients with contact allergy to gold.

Möller H¹, Björkner B, Bruze M.

| Patient number | Flare up of test reactions to | | | | | Flare up of eczema | Toxicoderma | Fever | |
|----------------|-------------------------------|------|-----------|----------|------|--------------------|-------------|-------|---|
| | GSTM | GSTS | Auranofin | Standard | I.d. | | | | |
| | IM | | | | | | | | |
| 1 | P | - | - | - | NT | NT | - | + | - |
| 2 | P | - | - | - | - | NT | - | - | - |
| 3 | P | - | - | - | - | NT | - | - | - |
| 4 | P | + | - | - | NT | NT | - | - | - |
| 5 | G | + | + | - | NT | NT | - | - | + |
| 6 | G | + | + | - | NT | - | - | + | + |
| 7 | G | - | - | - | - | NT | - | + | + |
| 8 | G | + | + | - | NT | NT | - | - | - |
| 9 | G | + | + | + | NT | NT | - | + | + |
| 10 | P | - | - | - | - | NT | - | - | - |
| 11 | G | + | + | - | - | - | - | + | - |
| 12 | P | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 13 | G | + | + | - | - | + | - | + | + |
| 14 | G | + | + | - | - | + | - | + | + |
| 15 | P | - | - | - | NT | NT | - | - | - |
| 16 | P | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 17 | P | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 18 | G | + | + | - | - | + | + | - | + |
| 19 | G | + | + | - | - | + | - | + | + |
| 20 | P | - | - | - | NT | NT | - | - | - |

Table 1 Results of intramuscular (i.m.) provocation with gold sodium thiomalate or placebo (G/P)

GSTM, gold sodium thiomalate; GSTS, gold sodium thiosulphate; I.d., prev not tested.

Typ IV-Allergien können lokale und/oder systemische Symptome verursachen

1. Kontaktallergien (der Haut)

- die Subkutis im Kontaktbereich ist unmittelbar betroffen
 - z.B. Metalle aus Schmuck, Berufsallergien (Chrom aus Zement usw.)
 - Acrylate aus Pflaster, Nagellack, Acrylfarben die Kontakt zu Haut haben, ...

Diagnostik über Epikutantest

2. Systemische Sensibilisierung

Aufnahme in den Organismus erfolgt:

- über Schleimhäute (Mundschleimhaut, Gastrointestinaltrakt):
 - z.B. Medikamente, Metalle und Acrylate aus Dentallersatzmaterialien.
- durch endogene Exposition:
 - z.B. Endoprothesen, Stents, Spiralen, Nägel, Platten, Zemente u.a.

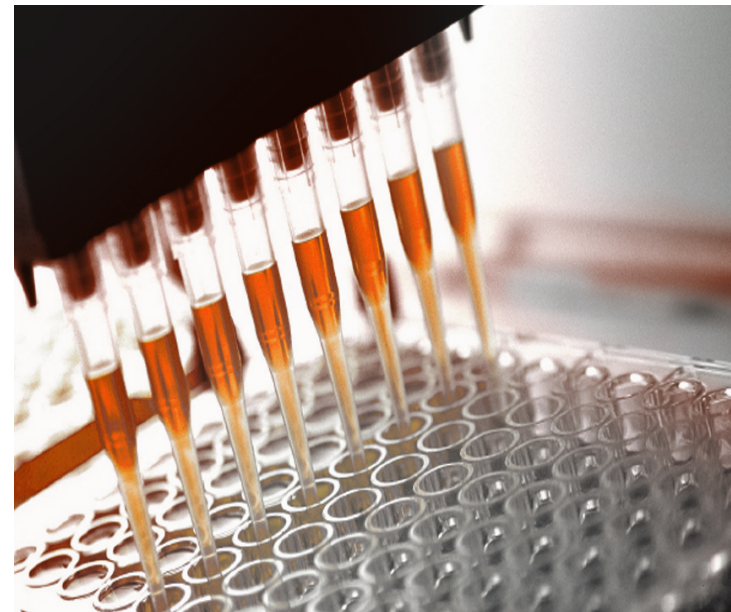
Diagnostik über Lymphozytentransformationstest

Zwei Methoden zum Nachweis einer Allergenspezifischen Typ-IV-Sensibilisierung

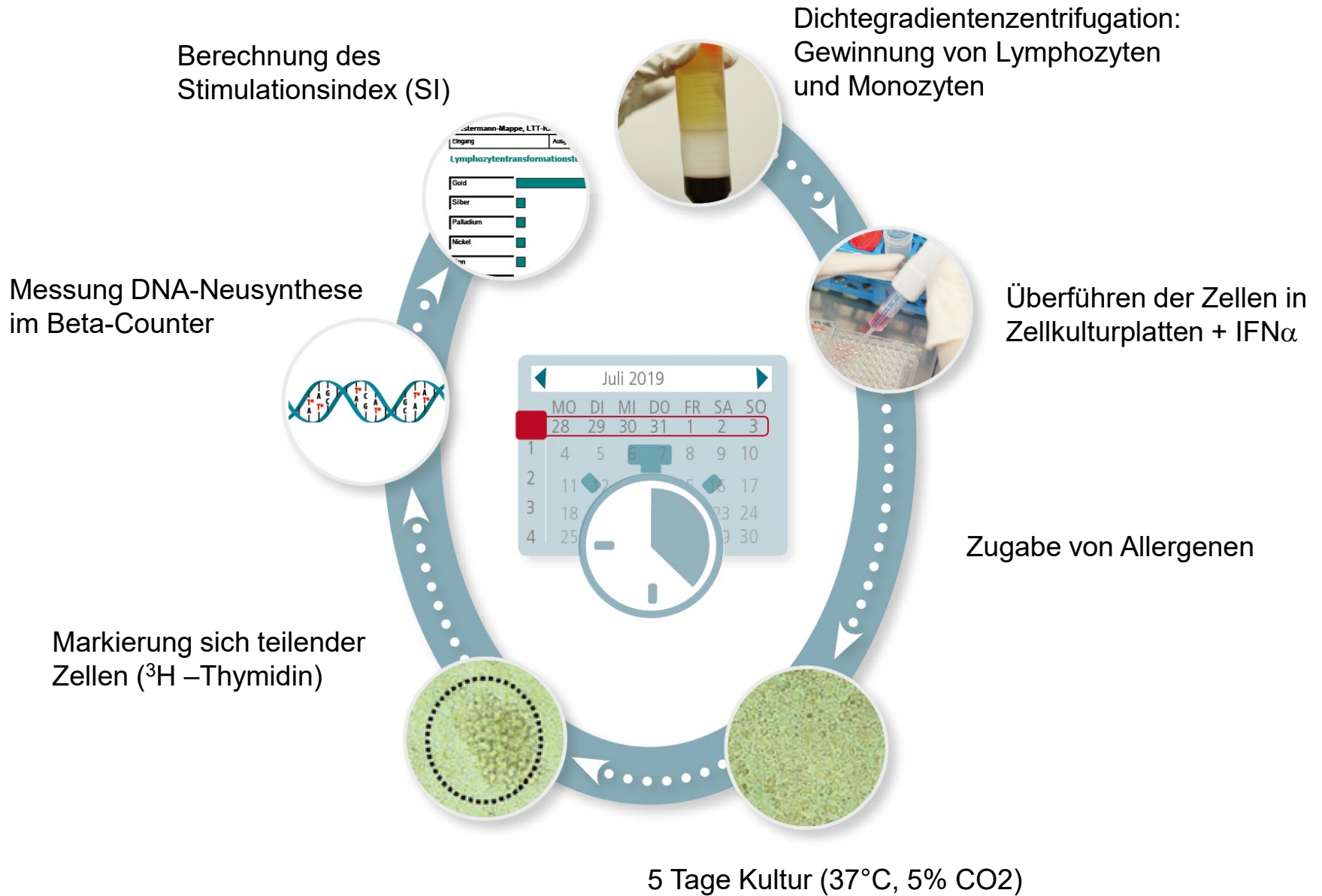
In vivo →
Epikutantest



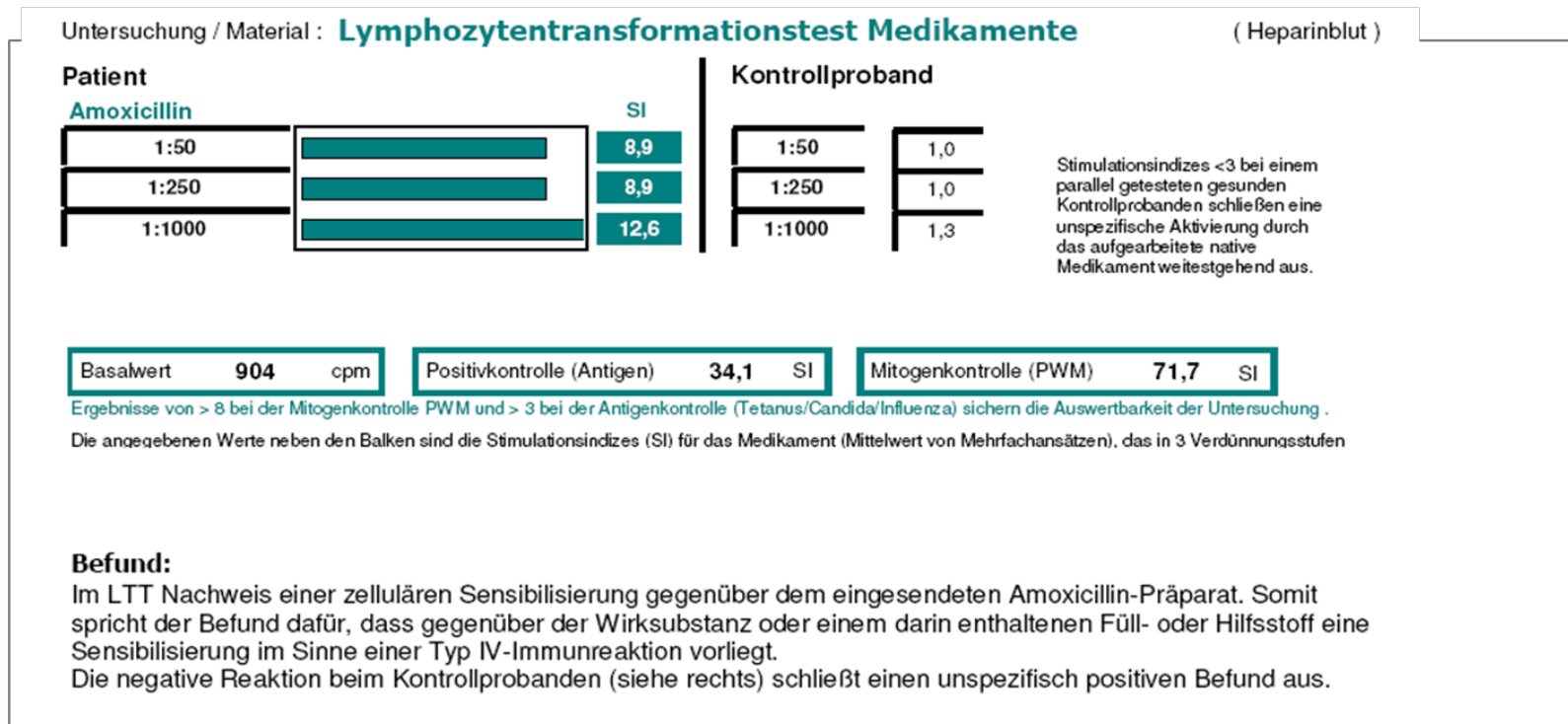
In vitro (im Labor) →
Lymphozyten-
Transformationstest (LTT)



LTT- Methodik



Bei V.a. Medikamentenallergie ist der LTT sensitiver als der Epikutantest, weil die Exposition nicht über die Haut sondern über den Gastrointestinaltrakt erfolgt



Für die Abklärung von Medikamentenallergien wird der LTT von gesetzlichen Krankenkassen übernommen EBM-GOP 32532.

Typ IV-Allergie – Metalle

Lymphozytentransformationstest Metalle

| | SI | | SI |
|-----------|-------------|------------------|-------------|
| Chrom | 1,1 | Quecksilber | 1,3 |
| Kobalt | 12,3 | Gold | 1,2 |
| Palladium | 1,2 | Nickel | 10,1 |
| Silber | 1,0 | Cadmium | 1,4 |
| Aluminium | 1,2 | Ethylquecksilber | 1,0 |
| Zinn | 1,0 | Molybdän | 1,2 |
| Kupfer | 1,0 | Platin | 1,2 |

| | | |
|-----------------------------|-----------|------|
| Leerwert (Negativkontrolle) | 1190 | |
| Positivkontrolle (Antigen) | 76996 cpm | 64,7 |
| Mitogenkontrolle (PWM) | 47464 cpm | 39,9 |

Hinweis: Die in Amalgam enthaltenen Legierungsmetalle sind Quecksilber, Silber, Kupfer und Zinn. Diese wurden im Profil einzeln getestet (siehe oben).

Ergebnisse von > 5 bei der Mitogenkontrolle PWM und > 3 bei der Antigenkontrolle (Tetanus/Candida/Influenza) sichern die Auswertbarkeit der Untersuchung.

Typ IV-Allergie - Kunststoffe

Lymphozytentransformationstest Kunststoffe

| | SI | | SI |
|-------------------|-----|----------------|------|
| TEGDMA | 1,5 | BISDMA | 10,6 |
| BISGMA | 1,7 | N,N-D4T | 1,6 |
| HEMA | 1,8 | Benzoylperoxid | 1,6 |
| BDMMA | 1,8 | Hydrochinon | 1,7 |
| Methylmethacrylat | 4,2 | Campherchinon | 1,9 |
| EGDMA | 1,4 | Formaldehyd | 1,8 |
| DUDMC | 1,0 | Phthalate | 1,9 |

| | | | |
|-----------------------------|--------|-----|------|
| Leerwert (Negativkontrolle) | 1188 | cpm | |
| Positivkontrolle (Antigen) | 105460 | cpm | 88,7 |
| Mitogenkontrolle (PWM) | 59183 | cpm | 49,8 |

Erläuterung der Abkürzungen:

TEGDMA: Triethylenglycol-dimethacrylat
 EGDMA: Etylenglycoldimethacrylat
 BDMMA: Butandiol-1-4-Methacrylat

DUDMC: Diurethandimethacrylat
 HEMA: 2-Hydroxyethylmethacrylat
 N,N-D4T: N,N-Dimethyl-4-toluidin

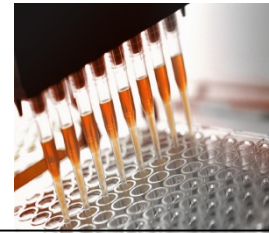
BISGMA: Bisphenol A-glycerolat Dimethacrylat
 BISDMA: Bisphenol A Dimethacrylat
 Methylmethacrylat (=MMA/PMMA)

LTT versus Epikutantest

Epikutantest



LTT



- ***In vivo*** Test
- Nachweis Kontaktallergie - **lokal**
- Risiko für Patienten:
 - Verstärkung klinischer Symptome
 - Induktion einer Sensibilisierung
- Ergebnis von Hautbeschaffenheit abhängig
-> falsch + oder - Resultate



- ***In vitro*** Test
- Nachweis **systemischer** Sensibilisierung
- Testung von Nativmaterial möglich
- Kein Risiko für Patienten
- Hautbeschaffenheit irrelevant
- Minimierung falsch positiver Ergebnisse durch gewissenhafte Etablierung und Validierung

„Qualitätssicherung beim Lymphozytentransformationstest“ – Addendum zum LTT-Papier der RKI-Kommission „Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin. 2008, Bundesgesundheitsblatt; 51:1070–1076

Beim Epikutantest besteht die Gefahr der Sensibilisierung durch den selbst !

Agrup G et al. Br. J. Derm 1968; 80: 631

TABLE I.—Persistence and Change of Test Reactions

| | Unchanged | | Changed to | |
|------------------------|-----------|------|------------|------|
| | pos. | neg. | pos. | neg. |
| Potassium bichromate | 21 | 350 | 8 | 0 |
| Cobalt chloride | 23 | 337 | 17 | 2 |
| Nickel sulphate | 35 | 341 | 2 | 1 |
| Balsam of Peru | 22 | 343 | 7 | 7 |
| p-phenylenediamine | 6 | 352 | 16 | 5 |
| p-aminoazobenzene | 7 | 335 | 35 | 2 |
| Epoxy resins | 0 | 370 | 1 | 2 |
| Formaldehyde | 18 | 351 | 3 | 7 |
| Diethylstilbestrol | 3 | 374 | 2 | 0 |
| Cinnamon | 0 | 367 | 3 | 3 |
| Diaminodiphenylmethane | 17 | 345 | 14 | 3 |
| Total | 164 | 3865 | 108 | 32 |
| % | 3.9 | 92.7 | 2.8 | 0.8 |

Häufigkeit der Hauttest-induzierten Sensibilisierungen (nach 6 Monaten)

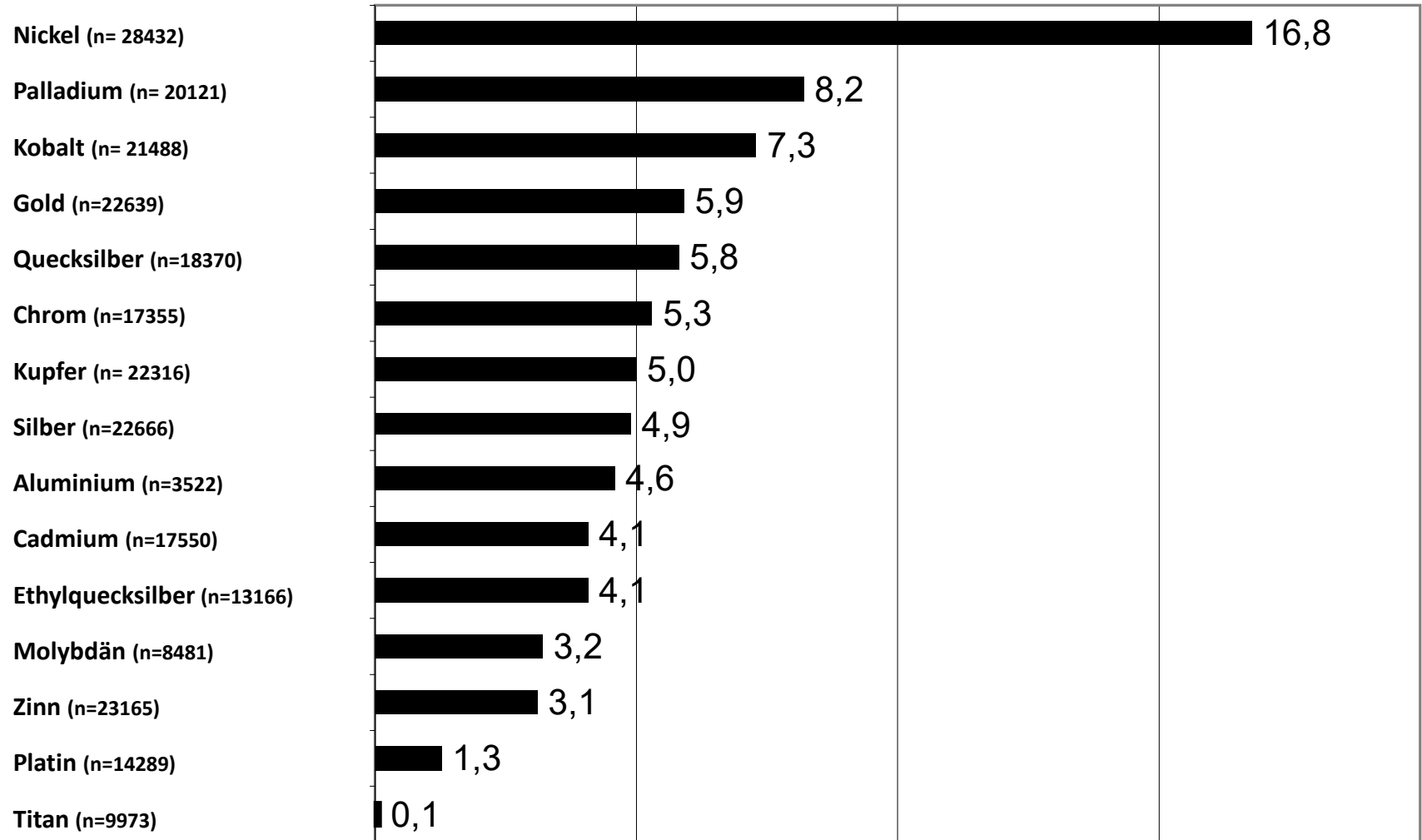
2,3 % bei Chrom

5,1 % bei Kobalt

0,6 % bei Nickel

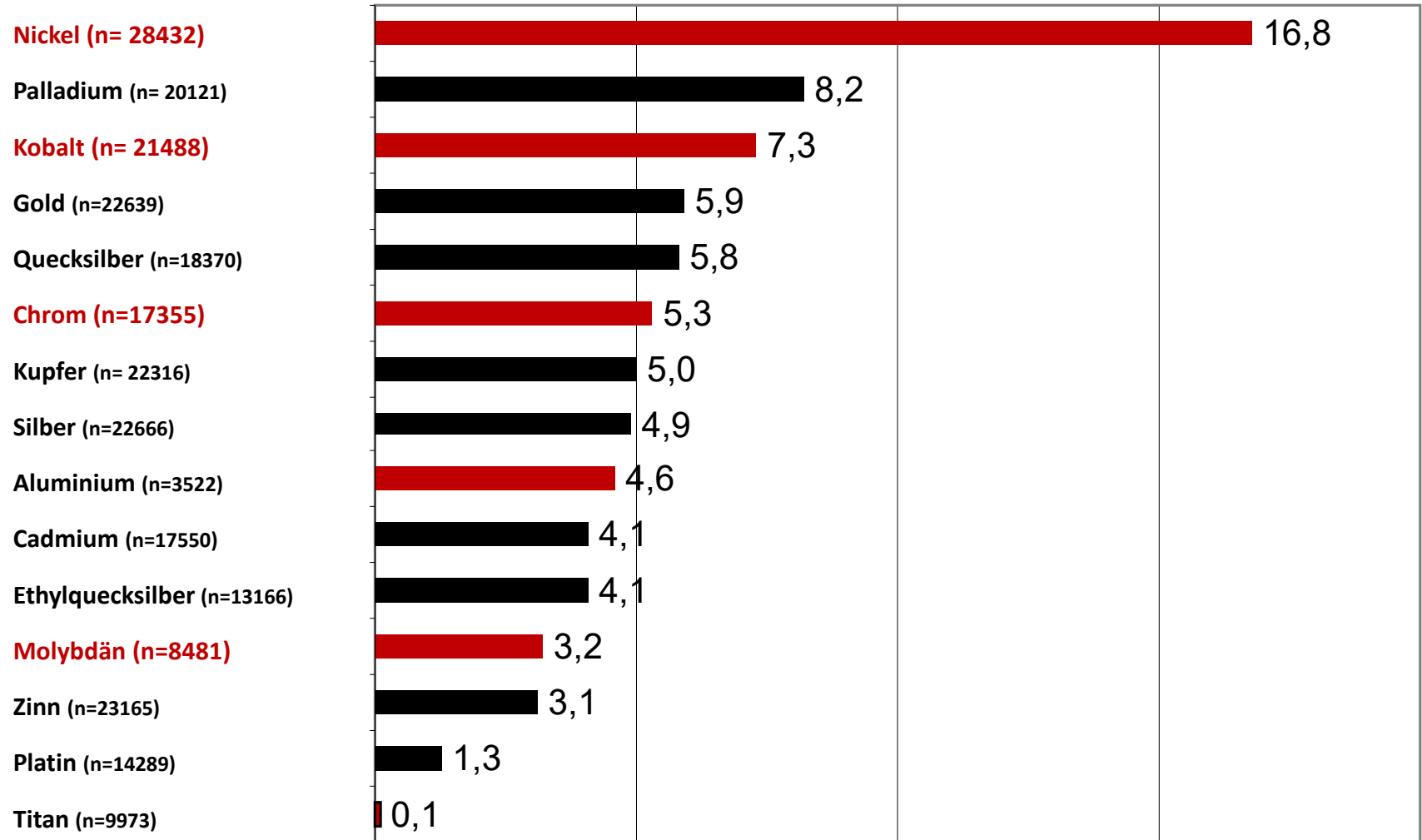
Deshalb verbieten sich vorbeugende Epikutantest's vor Gelenkersatzchirurgie oder Verwendung von NEM in der Zahnmedizin

Häufigkeit von Metallsensibilisierungen im LTT (Analysen im IMD Berlin 2008-2019)



% positive Reaktionen (SI > 3)

Bedeutung für Gelenkersatzchirurgie

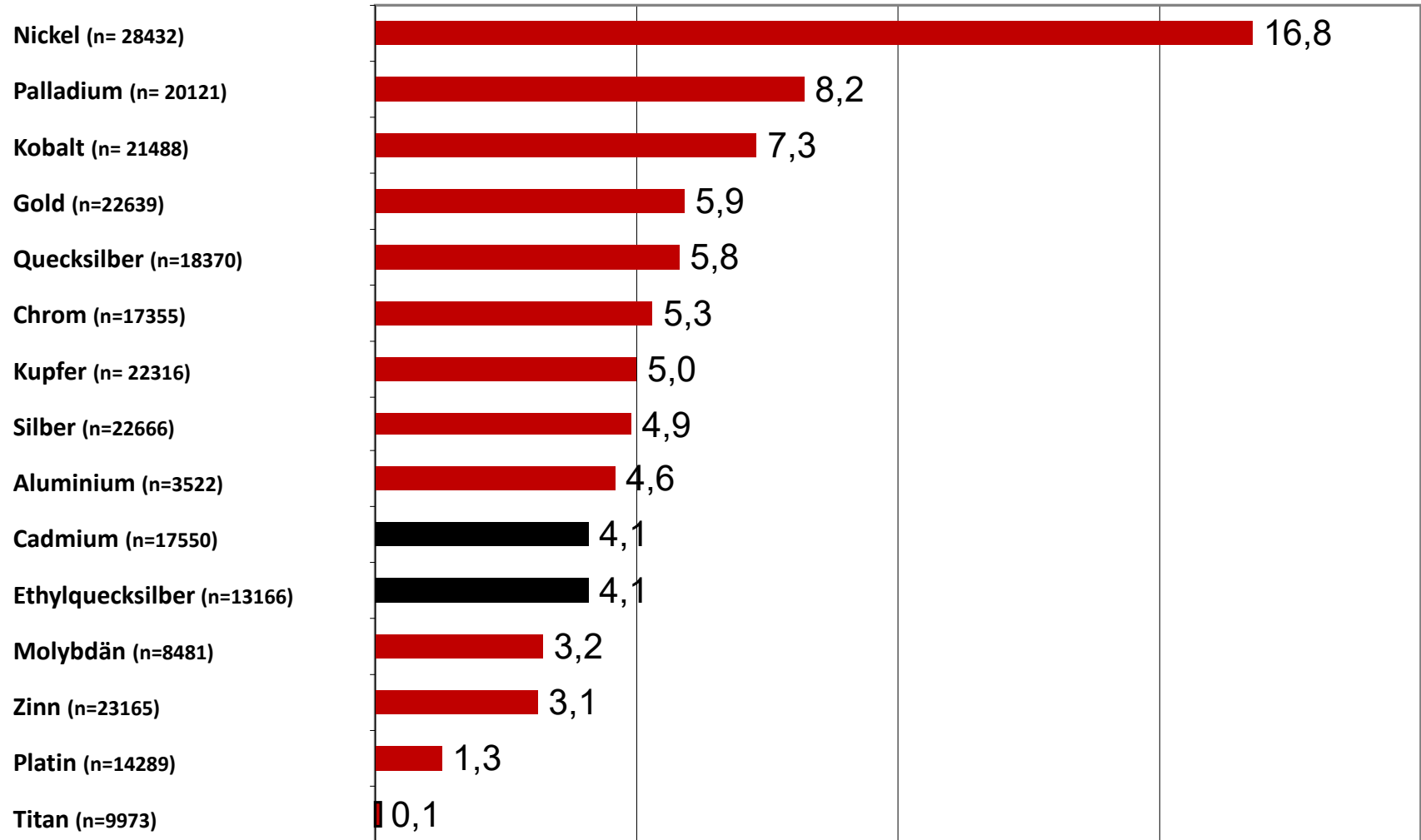


% positive Reaktionen (SI > 3)

Als Klinik bei Typ IV-Allergien auf Bestandteile von Endoprothesen werden angegeben:

- aseptische Gelenklockerung
- Schmerzen
- Hauteffloreszenzen in Implantatnähe
- Wundheilungsstörungen
- lokale und systemische Entzündung

Bedeutung für Zahnmedizin (bei Metallversorgung)



% positive Reaktionen (SI > 3)

Sensibilisierung \neq Allergie

Nicht jede Sensibilisierung führt zu klinischen Beschwerden

Aber eine Sensibilisierung ist Voraussetzung für eine Allergie

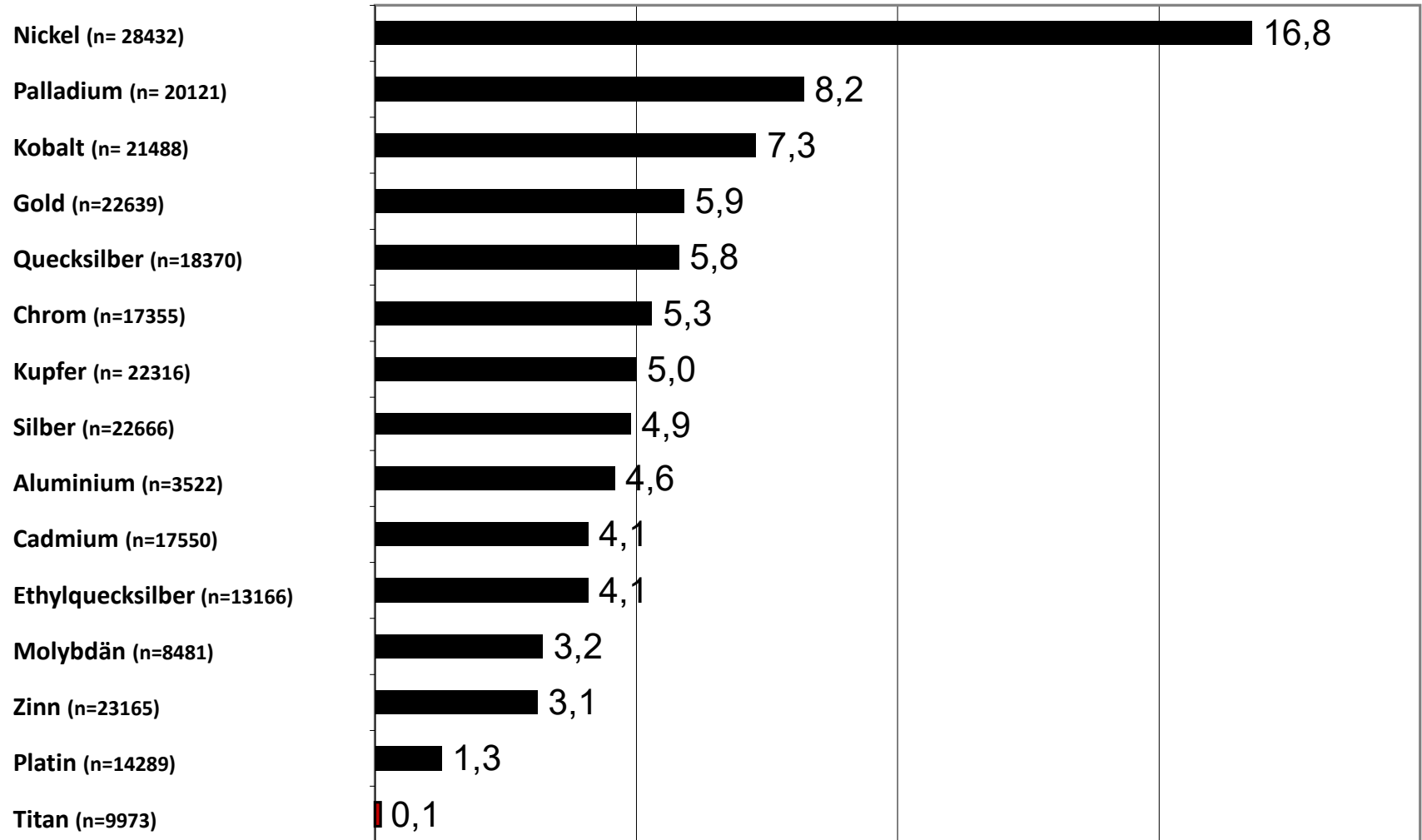
Allergie = Sensibilisierung + Exposition

Eine Immunreaktion kann nur auf freie Allergene
(Metallionen, Acrylatmonomere) erfolgen

Weitere klinische Indikationen



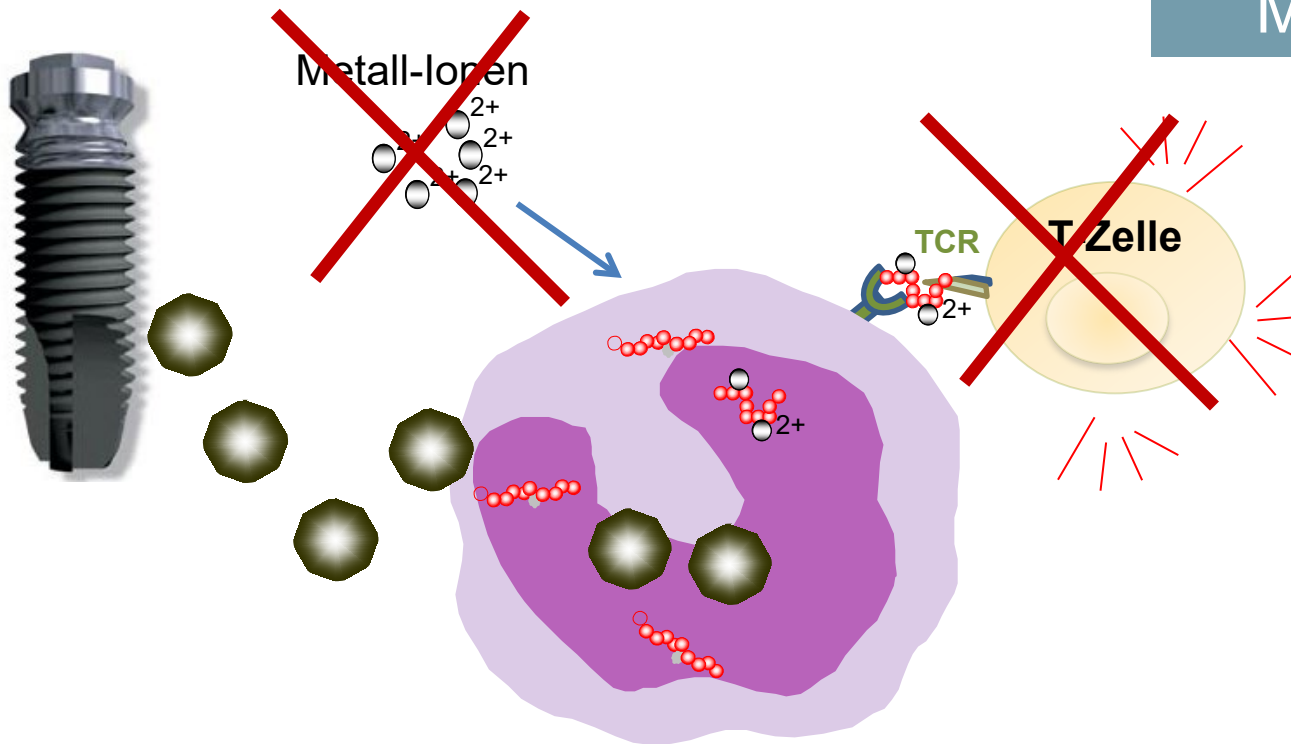
Was ist mit Titan ?



% positive Reaktionen (SI > 3)

Keine Typ-IV-Allergien auf Titan

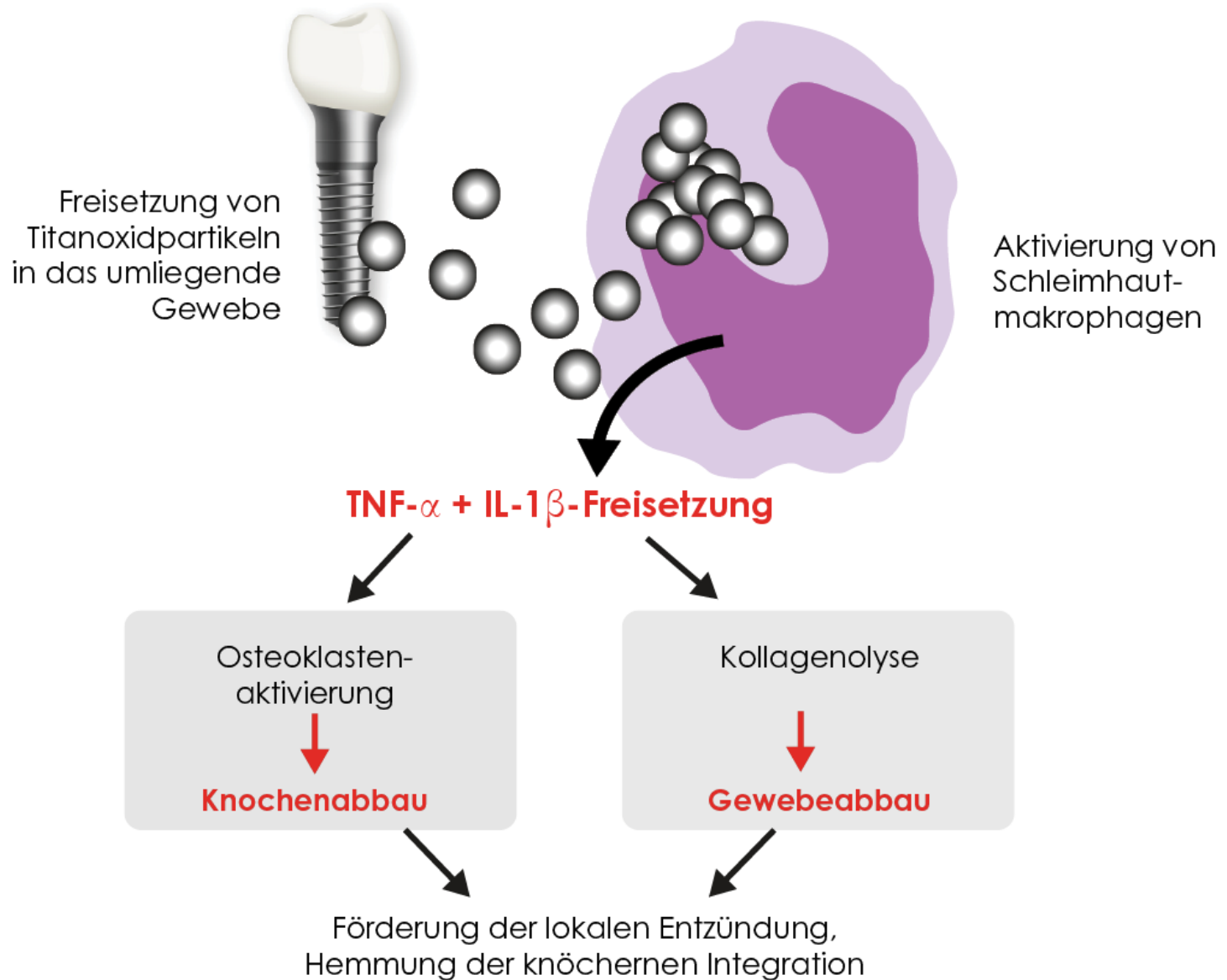
Metallallergie?



- Titanionen oxidieren sofort nach Freisetzung**
- > Titan liegt demnach nicht ionisch im Gewebe vor**
- > Titan kann nicht als Hapten an Proteine binden**
- > Titan kann keine Metallallergie induzieren**

- > Titan liegt aber als (Abrieb)Oxidpartikel im Knochen !**

Unspezifische Entzündungsreaktion auf Titanoxidpartikel



Mögliche Wirkung von Metallen und Kunststoffen

Immunologische Effekte

allergisch

Typ IV-Allergien

Metallionen
Acrylatmonomere

Typ I-Allergien

Acrylate

Dosisabhängigkeit: gering
Individualität: hoch

nicht allergisch

Partikel-induzierte Entzündung

Titanunverträglichkeit
Granulombildung auf Al_2O_3

Dosisabhängigkeit: hoch
Individualität: gering

Toxische Effekte

Zytotoxizität

einige Metallionen
Acrylatmonomere

Endokrine Wirkung

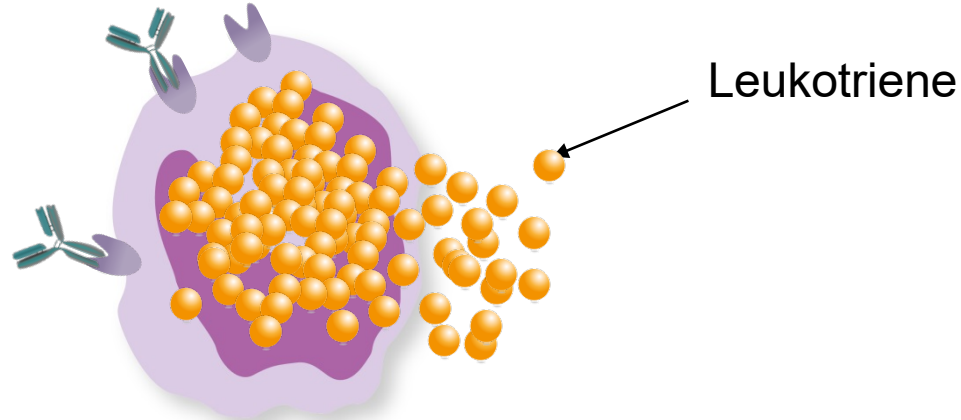
einige Acrylate, BPA

Typ I – Allergie – zelluläre Diagnostik

Für Acrylate ist keine IgE-Diagnostik verfügbar!



Nachweis von ausgeschütteten Botenstoffen der Typ I-Allergie im **BDT** (Basophilen Degranulationstest):

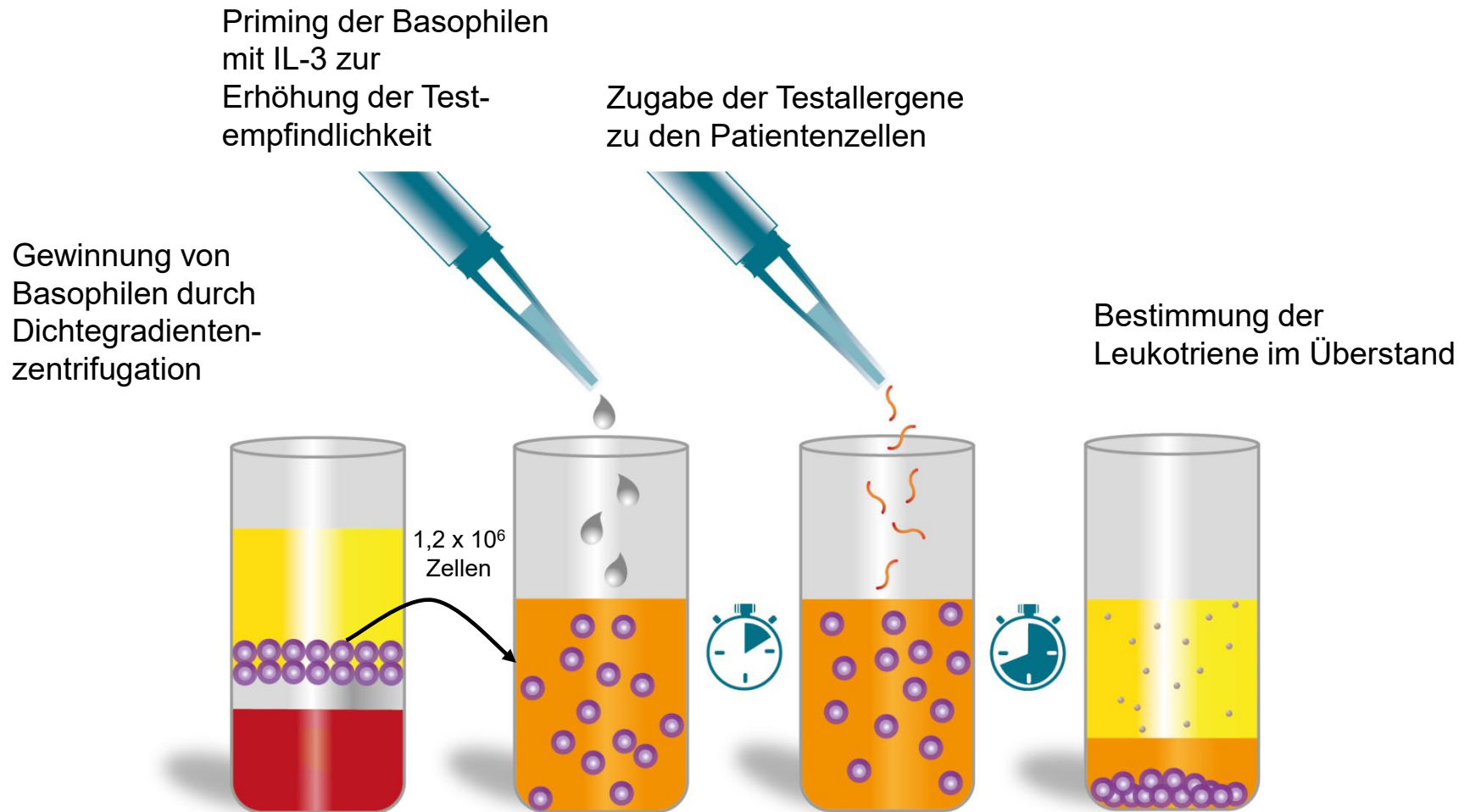


Basophiler Granulozyt

Messung einer Reaktion!
-> funktioneller Test

Was ist der BDT

Ein Laborverfahren zum Nachweis von Typ I-allergischen Sensibilisierungen und von pseudoallergischen Reaktionen



Typ I-Allergie - Acrylatprofil

Basophilendegranulationstest (BDT)

| | | | |
|----------------------------------|------|-------|-------|
| 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) | 52 | pg/ml | < 200 |
| TEGDMA | < 50 | pg/ml | < 200 |
| Methylmethacrylat (MMA) | 755 | pg/ml | < 200 |
| BISGMA | < 50 | pg/ml | < 200 |

Nachweis einer Sensibilisierung vom Typ I gegenüber Methylmethacrylat (MMA).

Zusammenfassung

Metall- und Kunststoffallergien sind keine Seltenheit

Diagnostik:

Metalle → LTT

Kunststoffe → LTT und ggf. BDT

Epikutantest nur bei Kontaktallergie (der Haut) sinnvoll

Die orale Metall- und Kunststoffbelastung aus der Allergenquelle
Zahnersatz kann durch Speichelanalysen abgeklärt werden

Die möglichen Symptome sind vielfältig und von
Allergenquelle und Aufnahmeweg abhängig

Cave: Bei der Titanunverträglichkeit handelt es sich nicht
um eine Allergie

Wissenschaftliche Grundlagen

Boscolo P et al. Different effects of platinum, palladium, and rhodium saltson lymphocyte proliferation and cytokine release. *Ann Clin Lab Sci.* 2004;34:299-306

Cederbrant K et al. In vitro lymphocyte proliferation as compared to patch test using gold, palladium and nickel. *Int Arch Allergy Immunol.* 1997;112:212-217.

Everness KM et al. The discrimination between nickel-sensitive and non-nickel-sensitive subjects by an in vitro lymphocyte transformation test. *Br J Dermatol.* 1990;122:293-298.

Hallab NJ et al. Th1 type lymphocyte reactivity to etals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg.* 2008;13:6.

Hallab NJ et al. Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2005;23:384-391.

Hallab NJ et al. Lymphocyte transformation testing for quantifying metal-implant-related hypersensitivity responses. *Dermatitis.* 2004,15:82-90.

Lindemann M et al. Detection of chromium allergy by cellular in vitro methods. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(9):1468-75

Merk HF. Lymphocyte transformation test as a diagnostic test in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2005;53:246

Minang JT et al. Nickel, cobalt, chromium, palladium and gold induce a mixed Th1- and Th2-type cytokine response in vitro in subjects with contact allergy to the respective metals. *Clin Exp Immunol.* 2006;146:417-426.

Moneret-Vautrin D.A. Allergy to nickel in dental alloys. *Europ. Annals of Allergy and Clin Immunol.* 2004;36:311-312

Temesvasi E et al. Nickel sensitivity from dental prothesis. *Contact Dermatitis* 1988;18:50-51.

Vamnes JS et al. In vitro lymphocyte reactivity to gold compounds in the diagnosis of contact hypersensitivity. *Contact Dermatitis.* 1999;41:156-160.

Wolf R et al. Lymphocyte transformation test in patients with allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 2005;53(4):245.

Yaqob A et al. Metal-specific lymphocyte re-activity is downregulated after dental metal replacement. *Neuro Endocrinol Lett.* 2006;27:189-197.